Das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

SONJA DERBOLOWSKY

aus

Stuttgart

Bonn 1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0005

Das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

SONJA DERBOLOWSKY

aus

Stuttgart

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Gedigk
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. F. Paulußen

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 1976

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13

Meinen Eltern

NHALTSVERZEICHNIS

		Seite
.	Einleitung	1
I.	Ziel der Arbeit	4
II.	Material und Arbeitsplan	5
V.	Ergebnisse	7
	1. Häufigkeit	7
	2. Durchschnittsalter	7
	3. Histologische Befunde	8
	a) diagnostische Kriterien	8
	b) Gruppen-Einteilung	10
	c) begleitende Veränderungen	12
	d) Mikroverkalkungen	13
	e) Differentialdiagnose	15
	f) Histogenese	15
	g) Diagnose im Schnellschnitt	16
	4. Klinischer Verlauf	16
.	Diskussion	19
I.	Zusammenfassung	29
II.	Literaturverzeichnis	31

I. Einleitung

Statistische Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation WHO in einer Reihe von Ländern haben ergeben, daß die Letalität der Frauen durch das Mammacarcinom ansteigt. Schon heute stellt das Mammacarcinom die am häufigsten zum Tode führende maligne Neoplasie der Frau dar.

Wie bei vielen anderen malignen Tumoren ist auch im Fall des Mammacarcinoms die Prognose im wesentlichen abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Früherkennung und die frühzeitig eingeleitete Therapie stellen heutzutage die besten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung des Mamma-Ca dar. Daraus erklären sich die vielfältigen Anstrengungen, Frühformen des Mamma-Ca als solche zu erkennen und in ihrer Prognose zu beurteilen.

Eine besondere Stellung bei den Erkrankungen der Mamma nimmt neben den atypischen proliferativen Veränderungen des Epithels der Milchgänge das sogenannte "lobuläre Carcinoma in situ der Mamma" (LCS) ein.

Das LCS wurde 1941 von FOOTE und STEWART ausführlich als "non infiltrating lobular Carcinoma" beschrieben und kurz "lobular Carcinoma in situ" benannt.

Die Bezeichnung "Carcinoma in situ" geht auf BRODERS zurück, der damit einen Zustand bezeichnete, bei dem sich maligne Epithelzellen an der Stelle ihrer normalen Vorläufer finden, ohne die Kontinuität der Basalmembran zu zerstören, d.h. ohne das histologische Malignitätskriterium eines infiltrierenden Wachstums zu zeigen.

Beim Carcinoma in situ der Portio wird die Berechtigung des Begriffes Carcinom in Frage gestellt. Dies geht auf klinische Verlaufsbeobachtungen und auf pathologisch anatomisch festgestellt Unterschiede im Wachstumsverhalten des Carcinoma in situ gegenüber dem infiltrierenden Carcinom zurück.

Man neigt heute auch im Falle des Carcinoma in situ der Portio mehr dazu, es den Präkanzerosen als den echten Carcinomen zuzuordnen.

Im Falle des Carcinoma in situ der Mamma ist die Diskussion um Beurteilung und Prognose dieser Veränderung noch in vollem Gang. Auf der einen Seite steht die Auffassung von FOOTE und STEWART aus dem Sloan-Kettering Institut, die das LCS entsprechend der BRODER'schen Definition als ein intraepithelial wachsendes Carcinom ansehen. Damit rechtfertigen diese Autoren therapeutisch eine radikale Mastektomie. Auf der anderen Seite steht u.a. die Meinung von HAAGENSEN vom Columbia-Presbyterian Medical Center, der das LCS als lobuläre Neoplasie bezeichnet und diese nicht als Malignom ansieht. Therapeutisch begnügt er sich in der Mehrzahl der Fälle mit einer Probeexcision und sorgfältiger konsekutiver Beobachtung.

Hier drängt sich noch einmal der Vergleich mit dem Carcinoma in situ der Portio auf, das auch zuerst als Carcinom radikal operiert wurde. Später gab man sich dann entsprechend der veränderten Beurteilung dieser proliferativen Veränderung des Portioepithels mit weniger radikalen Eingriffen wie einer einfachen Hysterektomie oder einer Konisation zufrieden.

Die Mehrzahl der angelsächsischen Autoren folgt der Beurteilung von FOOTE und STEWART und empfielt bei histologisch gesichertem LCS der Mamma die Mastektomie mit einer anschließenden Biopsie aus dem oberen, äußeren Quadranten der kontralateralen Brust.

Nach einer Reihe von Mitteilungen über das LCS von angelsächsischen Autoren (u.a. GODWIN 1952, HAAGENSEN 1962, NEWMAN 1963, BENFIELD 1965, LEWISON 1965, SNYDER 1966, McDIVITT HUTTER und FOOTE 1967, FARROW 1968) beschrieb BÄSSLER 1969 in der deutschsprachigen Literatur drei Fälle mit einem LCS der Mamma.

Die zentrale Problematik des LCS der Mamma ist über die klinische und mammographische Erfassung sowie die histologische Diagnose aus Biopsiematerial hinaus die verbindliche Beurteilung und Einschätzung der Prognose dieser Veränderung für den Patienten.

Ob das LCS der Mamma eine maligne Veränderung im Sinne eines Carcinoms darstellt, ist bis heute nicht erwiesen.

Malignität ist ein klinischer Begriff, der sich aus dem klinischen Verlauf einer Erkrankung ergibt.

Im Falle des LCS der Mamma sind die bisher vorliegenden Beobachtungen nicht ausreichend, um die Dignität dieser Veränderung eindeutig zu beurteilen.

II. Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht folgende Fragestellungen:

1. Häufigkeit des lobulären Carcinoma in situ

Hier sollen die Angaben zur Häufigkeit des LCS überprüft werden und auf der Basis des selbst bearbeiteten, umfangreichen Materials eigene Angaben gemacht werden.

2. Durchschnittsalter

Das LCS scheint in einem ziemlich gut eingegrenzten Altersbereich vorzukommen. Durchschnittsalter und Altersstreubereich im eigenen Untersuchungsmaterial soll mit den Angaben der Literatur verglichen werden.

3. Histologische Veränderungen bei lobulärem Carcinoma in situ

Zur Stellung der Diagnose "lobuläres Carcinoma in situ" wurden die von FOOTE und STEWART 1941 aufgestellten Kriterien gefordert und die Anzahl der Fälle mit multizentrischer Entstehung bestimmt. Anschließend soll auf die für die radiologische Diagnostik wichtige Frage der Mikroverkalkungen eingegangen werden, wobei die Anzahl und die Lokalisation der Mikroverkalkungen sowie ihre räumliche Beziehung zum LCS gesondert bestimmt werden sollen.

Bei der Frage der das LCS begleitenden Veränderungen werden das gleichzeitige Auftreten von LCS und proliferierender Mastopathie sowie LCS und infiltrierendem Ca untersucht. Schließlich soll auf die histologische Unterteilung des LCS durch HAAGENSEN eingegangen werden.

4. Klinischer Verlauf

Um einen eigenen Beitrag zur zentralen Diskussion über die Prognose des lobulären Carcinoma in situ der Mamma leisten zu können, wurden alle Fälle, bei denen keine Ablatio vorgenommen worden war, auf ihren weiteren klinischen Verlauf untersucht. Von besonderem Interesse war hier die Frage, wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand von der Diagnosestellung "lobuläres Carcinoma in situ" sich ein invasives Carcinom entwickelte.

III. Arbeitsplan und Material

Retrospektiv wurden sämtliche Probeexcisionen und Mamma Ablationes der Jahre 1961 - 1967 aus dem Material des Bonner Pathologischen Instituts erneut durchgemustert. Diese insgesamt 4770 Mammapräparate wurden nach den schon von FOOTE und STEWART aufgestellten Kriterien auf ein lobuläres Carcinoma in situ untersucht.

Pro Probeexcision bzw. Mastektomiepräparat wurden mehrere Schnitte befundet, durchschnittlich ca. vier. Anschließend wurde der Prozentsatz der Patientinnen ermittelt, bei denen ein LCS festgestellt werden konnte. Bezugsmenge für diese Häufigkeitsangabe waren die 4770 zur Befundung eingesandten PE's bzw. Ablatiopräparate. Anschließend wurden die positiven Fälle nach der HAAGENSENschen Einteilung in die Typen A und B unterteilt.

Nach Ermittlung des Durchschnittsalters und des Altersstreubereiches der Patientinnen mit histologisch gesichertem LCS wurden die positiven Präparate nach zusätzlichen pathologischen Veränderungen untersucht. Hierbei wurde das Hauptaugenmerk auf den Zusatzbefund einer proliferativen Mastopathie und insbesondere eines infiltrierenden Carcinoms gerichtet.

In Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten wurde der klinische Verlauf der Patientinnen mit LCS weiterverfolgt. Auch hier stand die Frage nach einem evtl. später aufgetretenen infiltrierenden Carcinom im Vordergrund. Zur Beurteilung des klinischen Verlaufes wurden die Unterlagen der behandelnden Ärzte bzw. Kliniken eingesehen. Schließlich wurden - wenn notwendig - von den Patientinnen noch zusätzliche Angaben eingeholt. In einem Fragebogen wurden die Patientinnen gefragt:

- Sind Sie wegen Veränderungen der Brust nach dem (Datum der PE mit positivem LCS Befund) wieder in ärztlicher Behandlung gewesen? Wo? Warum?

- Wurde erneut ein Probeschnitt vorgenommen? Wenn ja, wo? Wann?

Da sich die Ermittlungen in einigen Fällen als äußerst schwierig erwiesen, mußte mit einigen Patientinnen ein zum Teil beträchtlicher Schriftwechsel durchgeführt werden, um das weitere Schicksal dieser Patientinnen abzuklären.

Einem Teil der Operationspräparate waren Schnellschnitte (Kryostat) vorausgegangen. Die Untersuchung der Präparate konnte so auf die Aussagekraft der Schnellschnittpräparate im Vergleich zu den Paraffinschnitten eingehen.

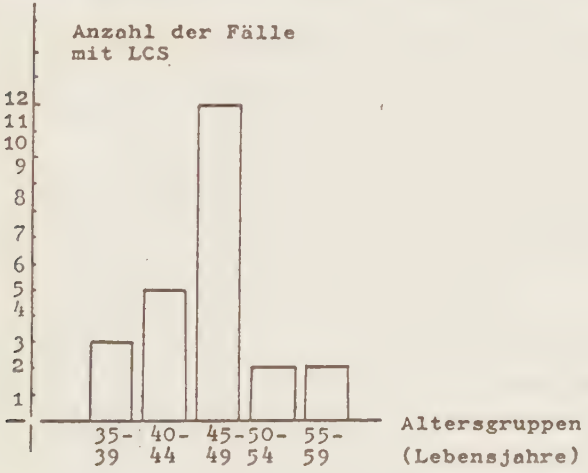
IV. Ergebnisse

1. Häufigkeit

In dem von uns gesichteten Material konnte bei insgesamt 24 Patientinnen ein lobuläres Carcinoma in situ diagnostiziert werden. Bei einer Bezugsmenge von 4.770 untersuchten Probeexcisionen bzw. Mammaablationes entspricht das ca. 0,5 %. Dieser Prozentsatz von Fällen mit LCS muß jedoch auf dem Hintergrund der noch zu besprechenden Schwierigkeiten beim Auffinden von Veränderungen in einer Probeexcision sehr kritisch betrachtet werden.

2. Durchschnittsalter

Bei den in der eigenen Untersuchung ermittelten Fällen von LCS betrug das Durchschnittsalter bei Abnahme der Probeexcision bzw. Durchführung der Ablatio 47 Jahre. Die jüngste Patientin war 36 Jahre, die älteste 56 Jahre alt.



Altersverteilung des LCS

3. Histologische Befunde

a) diagnostische Kriterien

Das histologische Bild des Carcinoma in situ der Mamma ist sehr charakteristisch. Beim Beurteilen der Präparate fällt die Veränderung bereits in der kleinen Vergrößerung sofort auf.

Unter LCS der Mamma werden im folgenden entsprechend den Kriterien von FOOTE und STEWART solche Veränderungen verstanden, bei denen die Drüsenschläuche und die "terminalen" Ausführungsgänge von Zellen ausgefüllt sind. Eine Lichtung ist nicht mehr erkennbar. In Abhängigkeit von der zelligen Ausfüllung der Ganglumina können dieselben erweitert erscheinen. Außerdem imponieren sie als solide Stränge. Die ausfüllenden Zellen sind nicht scharf voneinander abzugrenzen und lassen sich bei stärkerer Vergrößerung als locker aneinandergefügt erkennen. Die Kerne dieser Zellen erscheinen auffällig gleichförmig und grenzen sich gut gegen das helle Cytoplasma ab. Sie erscheinen größer als normal und weisen einen mäßigen Chromatingehalt auf. Charakteristisch für das LCS ist weiter das Fehlen einer Ausrichtung der Kerne gegenüber der Basalmembran. Sie liegen vielmehr wahllos verteilt. Die Kerne werden nur ganz selten in Mitose angetroffen.

Die Basalmembranen sind immer unversehrt. HAMPERL hat auf die Wichtigkeit der Schnittführung für die Diagnose des LCS hingewiesen. Wird nämlich ein normaler Drüsengang tangential angeschnitten, dann kann er auch wie von Zellen ausgefüllt und obliteriert erscheinen, wie dies für das LCS typisch ist. Der Drüsengang wird jedoch nie erweitert, vielmehr oft verschmälert erscheinen. Da es unmöglich ist, daß in einem Lobulus sämtliche Gänge tangential angeschnitten werden, erscheint es deshalb notwendig, für die Diagnose "lobuläres Carcinoma in situ" mehrere zellig ausgefüllten Ganglumina zu fordern.

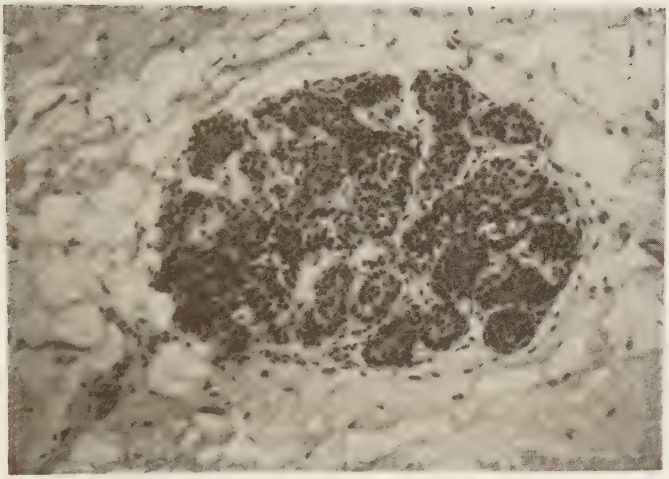


Abb. 1: Lobuläres Carcinoma in situ der Mamma. Die terminalen Duktuli im Konvolut des Acinus werden von einer regellosen Zell-Proliferation ausgefüllt. Lichtungen sind nicht mehr sichtbar.

b) Gruppeneinteilung

HAAGENSEN hat 1962 das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma in zwei Gruppen unterteilt und diese Gruppen A und B des LCS dem infiltrierenden Mikrocarcinom der Mamma gegenübergestellt. Ihm war aufgefallen, daß sich in einigen Fällen von LCS die Zellen mehr in Größe, Form und Färbbarkeit von den zugrunde liegenden Zellen unterscheiden als in anderen Fällen, bei denen diese Veränderungen wenig ausgeprägt sind.

Der Typ A besteht aus Zellen mit etwa gleich großen und gleichförmig runden bis ovalen Kernen. Das Kernchromatin ist feinkörnig. Mitosen kommen kaum oder gar nicht vor. HAAGENSEN betrachtet diese Veränderung als benigne und verzichtet bei Vorliegen dieses Befundes auf die Mastektomie.

Beim Typ B zeigen die proliferierenden Epithelzellen die allgemeinen Charakteristika maligner Entartung. Sie sind größer und variieren mehr in Größe und Färbbarkeit. Außer einigen Mitosen erscheinen die Zellkerne hyperchromatisch, HAAGENSEN erschien diese Veränderung als mehr maligne und sah bei diesem Befund eine Mastektomie als notwendig an. Es ist jedoch nicht einfach, eine scharfe Linie zwischen den beiden Veränderungen zu ziehen. Beide Typen kann man gelegentlich im gleichen Präparat und auch in dem gleichen mikroskopischen Feld erkennen.

HAAGENSEN hat mit seiner Einteilung eine Erweiterung und Differenzierung der histologischen Merkmale des lobulären Carcinoma in situ der Mamma vorgelegt, die auch in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen wird.

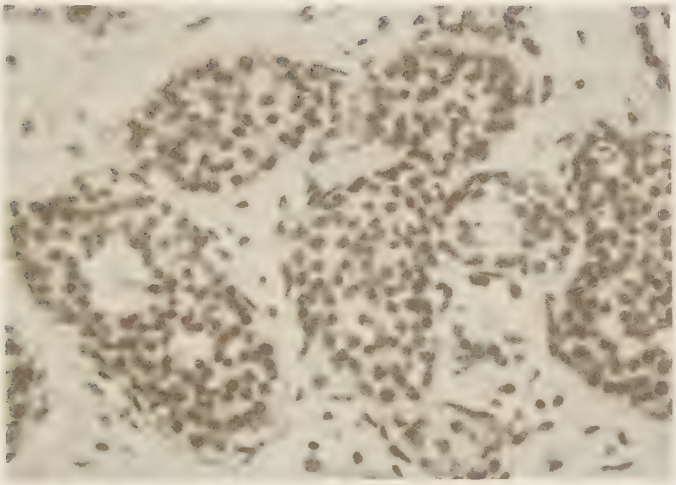


Abb. 2: Ausschnitt aus einem Lobulus mit Carcinoma in situ Typ A nach Haagensen: Kleine runde oder ovale gleichgroße Kerne ohne Polymorphie. Keine Mitose sichtbar.

Abb. 3: Ausschnitt aus einem lobulären Carcinoma in situ Typ B nach Haagensen: Mäßiggradige Polymorphie der Zellproliferation mit ungleich großen hyperchromatischen Kernen.

Eine sichere Einteilung unserer Fälle mit LCS in die von HAAGENSEN vorgeschlagenen Typen A und B gelang in 20 Fällen. Bei 14 Fällen entsprach der histologische Befund dem Typ A und 6 Fälle konnten dem Typ B zugeordnet werden. Bei den restlichen 4 Fällen kamen beide Zelltypen vor, so daß hier keine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Gruppen möglich war.

c) begleitende Veränderungen

Bei fünf Fällen mit lobulärem Carcinoma in situ fanden wir gleichzeitig ein infiltrierendes Carcinom.

Von diesen fünf Fällen entsprachen drei der Gruppe A. Jeweils 1 Fall konnte nicht sicher eingeordnet werden bzw. mußte der Gruppe B zugezählt werden.

Den Boden für die meisten LCS bildete die proliferierende Mastopathie. Dies mag dadurch mitbegründet sein, daß die häufigste Indikation zur Mammographie und zur Probeexcision ein mastopathischer Tastbefund darstellt.

Die proliferierende Mastopathie fand sich in den eigenen 24 Fällen mit LCS insgesamt 17 mal, das sind ca. 70 %. In den Meisten Fällen fand sich dabei eine mäßiggradig proliferierende oder eine stark proliferierende Mastopathie mit Adenose und intraduktalen pappillären Wucherungen.

Nur in wenigen Fällen fand sich jedoch auch eine ruhende Mastopathie oder sogar eine Lipomatose und Atrophie der Mamma.

Die Tatsache, daß das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma multizentrisch vorkommen kann, wird von vielen Autoren hervorgehoben. Im hier zugrundeliegenden Material von 24 Fällen traten insgesamt 14 mal multizentrische Befunde auf. Das entspricht einer Häufigkeit von ca. 60 %.

d) Mikroverkalkungen

Der mammographische Befund beim LCS ist uncharakteristisch: Häufig zeigt jedoch die Mammagraphie gruppierte Mikroverkalkungen, die allerdings keine räumliche Beziehung zum LCS zu haben brauchen. Der mammographische Nachweis von Mikroverkalkungen stellt jedoch eine Indikation zur Probexcision dar.

In den hier bearbeiteten Fällen von LCS konnten histologisch insgesamt 17 Fälle mit Mikroverkalkungen festgestellt werden. Das entspricht einer Häufigkeit von 70 % der Fälle.

Diese Mikroverkalkungen waren jedoch nur in 7 Fällen im Bereich des LCS lokalisiert. In den restlichen Fällen lagen sie außerhalb des Carcinoma in situ, oft in den begleitenden Veränderungen wie z.B. der plumpen Adenose oder sogar einem gleichzeitig bestehenden invasiven Carcinom. Zur Darstellung der histologischen Befunde sei abschließend angemerkt, daß das LCS bei ungenügendem Bekanntheitsgrad gern übersehen wird. So war in dem von uns untersuchten Material nur bei zwei der von uns später entdeckten 24 Fälle mit LCS die Diagnose bereits vom Erstuntersucher gestellt worden. Beide richtige Diagnosen "LCS" in der Erstbefundung waren im Jahre 1967, also dem letzten Jahr des von uns berücksichtigten Untersuchungszeitraumes, gestellt worden.

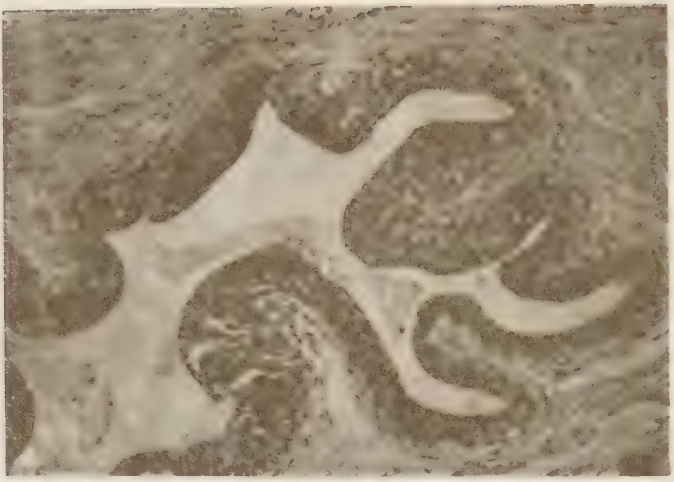


Abb. 4: Veränderung eines Duktulus in der Nähe eines lobulären Carcinoma in situ: Unter dem flachen atrophischen Epithel erkennt man eine regellose mehrschichtige Zellproliferation. Die Basalmembran ist glatt und intakt. Die Veränderung wird als sog. duktales Carcinoma in situ bezeichnet.

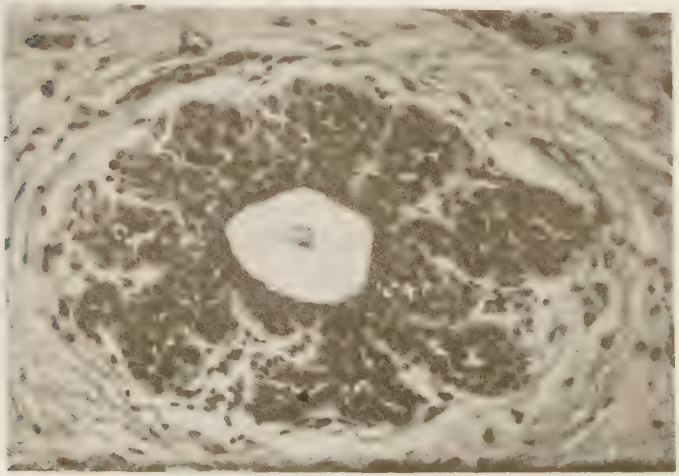


Abb. 5: Duktales Carcinoma in situ in der Umgebung eines lobulären Carcinoma in situ: Die dysplastische Zellproliferation wölbt sich traubenförmig zum Stroma hin vor. Die Basalmembran ist intakt.

e) Differentialdiagnose

Die histologische Differentialdiagnose des lobulären Carcinoma in situ umfaßt nach Angaben amerikanischer Autoren hauptsächlich die atypische Hyperplasie und die plumpe Adenose der Endgänge.

Die atypische Hyperplasie gewinnt deshalb eine gewisse Ähnlichkeit mit dem LCS, weil auch hier die die Gänge ausfüllenden Zellen groß sind und locker aneinandergefügt erscheinen. Darüber hinaus erscheinen auch bei dieser Veränderung die Ganglumina vergrößert. Auch das Aussehen der Kerne kann dem Befund bei lobulärem Carcinoma in situ gleichen. Die Unterscheidung vom LCS gelingt schließlich durch das Auffinden von Gängen, deren Lumina nicht vergrößert sind. Diese Gänge enthalten Zellen von verschiedener Größe und Beschaffenheit. Auch ist eine gewisse Ordnung der Zellen erkennbar, denn die länglichen Kerne zeigen eine deutlich senkrechte Einstellung zur Basalmembran. Trotz dieser Unterscheidungsmerkmale sind die Grenzen zwischen einem lobulären Carcinoma in situ und der atypischen Hyperplasie nicht immer mit letzter Sicherheit zu ziehen. Es gibt einige Autoren, die die atypische Hyperplasie als Vorstadium des LCS erwägen.

Die plumpe Adenose der Endgänge ist charakterisiert durch eng beieinanderliegende Zellen, die sich in Form, Größe und Färbbarkeit erheblich unterscheiden. Die am Rande der Lumina gelegenen Zellen zeigen eine deutliche Ausrichtung der Längsachse senkrecht zur Basalmembran. Das Cytoplasma der ausfüllenden Zellen ist im Gegensatz zum Befund beim LCS eher eosinphil.

f) Histogenese

Zur Entstehung (Histogenese) des lobulären Carcinoma in situ sind im amerikanischen Schrifttum von FOOTE und STEWART grundsätzliche Aussagen gemacht worden. Deren Feststellungen sind von HAMPERL bestätigt und in den deutschen Sprachraum einge-

führt worden. Danach entwickelt sich das LCS aus pagetoiden Zellen.

Das Auftreten der pagetoiden Zellen ist histologisch auf eine Proliferation basal gelegener Zellen zurückzuführen. Die unter den eigentlichen Zylinderepithelien der Milchgänge gelegenen Basalzellen stellen die Myothelien (myoepitheliale Zellen)dar. Das Wachstum des LCS erfolgt zunächst dadurch, daß sich Herde der pagetoid gewucherten Zellen zusammenschließen, also durch Apposition. In den späteren Entwicklungsphasen des LCS kann es auch zu expansivem Wachstum kommen (HAMPERL).

g) Diagnose im Schnellschnitt

Die Frage, ob es möglich ist, ein LCS im Schnellschnitt zu diagnostizieren, ist für die klinische Praxis von erheblicher Bedeutung. Von vielen Autoren wird die Möglichkeit, das LCS im Schnellschnitt zu erkennen,in Zweifel gezogen. Wir konnten jedoch in mehreren Fällen das Carcinoma in situ bereits im Schnellschnitt vermuten. Dabei handelte es sich um Fälle mit starker Erweiterung der Drüsen und insbesondere um gute Kryostatschnitte.

Zusammenfassend entsprechen unsere Erfahrungen jedoch der herrschenden Meinung, wonach man ein Carcinoma in situ der Mamma erst im Paraffinschnitt sicher diagnostizieren kann, denn in einigen Fällen konnte die Diagnose "LCS", die aus der Befundung der Kryostatschnitte herrührte, nach Begutachtung der Paraffinschnitte nicht mehr aufrechterhalten werden. Dies könnte durch die Dicke der Schnellschnittpräparate bedingt sein.

4. Klinischer Verlauf

Wir haben versucht, das Schicksal der Patientinnen, bei denen wir ein lobuläres Carcinoma in situ der Mamma feststellen konnten, weiterzuverfolgen. Dabei traten zum Teil beträcht-

liche Schwierigkeiten auf, auf die im Kapitel 'Material und Arbeitsplan' hingewiesen wurde.

Zu der prospektiven Untersuchung der Patientinnen mit LCS wurden die Fälle mit gleichzeitig bestehendem infiltrierendem Carcinoma nicht zugelassen, da hier das infiltrierende Ca ausschlaggebend für die Prognose war. So verblieben von den insgesamt ermittelten 24 Patientinnen mit LCS noch 19, bei denen lediglich eine Probeexcision der Mamma durchgeführt worden war. Von diesen 19 Patientinnen gelang es uns in drei Fällen nicht, den weiteren klinischen Verlauf soweit abzuklären, daß wir sie in der vorliegenden Untersuchung hätten berücksichtigen können. Eine weitere Patientin war im Untersuchungszeitraum verstorben, ohne daß wir die genaue Todesursache abklären konnten. Wir können also unsere Aussagen über den klinischen Verlauf von Fällen mit histologisch gesichertem LCS der Mamma auf insgesamt 15 Patientinnen beziehen.

Bei dem überwiegenden Teil der Patientinnen trat während der Beobachtungszeit kein weiterer Befund seitens der Mamma auf. Diese Gruppe umfaßt 10 Frauen, was 2/3 der Bezugsmenge entspricht.

Bei drei weiteren Patientinnen waren zwischen einem und 8 Jahren nach der Feststellung des LCS Mamma-Veränderungen aufgetreten, die z.T. wiederholte Probeexcisionen notwendig machten. Sie deckten mastopathische Veränderungen auf.

Klinischer Verlauf von 15 Fällen mit LCS der Mamma	
kein weiterer Befund 4 - 10 Jahre nach PE...	10 (66 %)
Mastopathie 1 - 8 Jahre nach PE	3 (20 %)
invasives Ca, je 3 Jahre nach PE	2 (14 %)

Tafel 1: Klinischer Verlauf bei 15 Fällen mit LCS

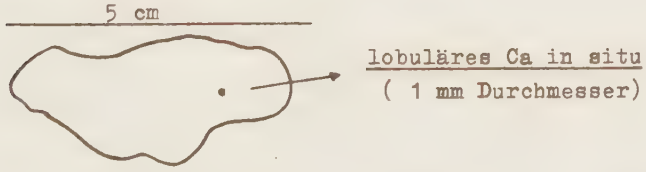
Bei zwei Patientinnen trat ein invasives Carcinom der Mamma auf. In beiden Fällen wurde diese Diagnose drei Jahre nach der unserer Untersuchung zugrundeliegenden Probeexcision gestellt. Die statistische Errechnung von 14 % (2 von 15 Fällen) maligner Neubildungen nach histologisch gesichertem LCS erscheint jedoch angesichts der kleinen Fallzahl äußerst problematisch. Die Einteilung der beiden Fälle in die von HAAGENSEN vorgeschlagenen Typen A und B ergab je einen Fall pro Gruppe. Eine Aussage zur oft behaupteten größeren Malignität des Typ B kann hier aufgrund der allzu geringen Fallzahl nicht gemacht werden. Allerhöchstens kann ein größeres Entartungsrisiko des Typ B durch das eigene Untersuchungsergebnis nicht bestätigt werden.

V. Diskussion

Die Angaben zur Häufigkeit des LCS in der Literatur variieren zum Teil beträchtlich. Während NEWMAN in 26 Fällen von 7500 Probeexcisionen ein LCS entdeckte, das entspricht ca. 0,35 %, geben LEWISON den Prozentsatz positiver Befunde mit 5 - 10 % und BENFIELD und Mitarbeiter die positiven Fälle in ihrem Untersuchungsmaterial mit 2,5 % an. In einer Untersuchung von GIORDANO und KLOPP beträgt der Prozentsatz positiver LCS-Befunde im Biopsiematerial des George Washington University Hospitals von 1953 bis 1971 2,5 %. In einer Untersuchung von KAUFMANN und Mitarbeitern wurden 13.000 Mamma PE's untersucht und in diesem Untersuchungsmaterial insgesamt 41 LCS entdeckt. Dieser Anteil entspricht 0,4 %.

Der Anteil von LCS an der Gesamtmenge der Mamma Carcinome wird von HUTTER, SNYDER, LUCAS, FOOTE und FARROW mit 6 % und von NEWMAN mit 5 % angegeben.

Die Häufigkeit des lobulären Carcinoma in situ der Mamma in unserem Untersuchungsmaterial beläuft sich auf 0,5 % (24 LCS unter 4.770 Mamma Probeexcisionen und Ablatiopräparaten).



Tafel 2: Chance, ein LCS in einer PE mit einem einzigen histologischen Schnitt darzustellen

Für einige differierende Angaben zur Häufigkeit des LCS können eine Reihe verschiedener Gründe verantwortlich gemacht werden. So hat die eigene Untersuchung gezeigt, daß der Vertrautheitsgrad des einzelnen Untersuchers mit dieser speziellen pathologischen Veränderung deutliche Auswirkungen auf den Prozentsatz richtig erkannter LCS hat. GIORDANO und **KLOPP** verglichen den von ihnen ermittelten Prozentsatz von LCS im Biopsiematerial mit den Ergebnissen von vier anderen Krankenhäusern.

In zwei Häusern war die Diagnose "LCS" noch nie gestellt worden, in den zwei restlichen in einem weit geringeren Prozentsatz. Zusätzlich ist zu bedenken, daß das LCS der Mamma einen mittleren Durchmesser von ca 1 mm aufweist. Bei einer durchschnittlichen Größe der Probeexcisionen von ca. 5 cm beträgt die Chance, mit einem einzigen histologischen Schnitt in einer PE ein vorhandenes LCS darzustellen, etwa 1 : 50 (siehe Tafel 2).

Aus dem Gesagten ergibt sich die Notwendigkeit, pro PE möglichst viele Stufen zu untersuchen.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit lobulärem Carcinoma in situ in der eigenen Untersuchung betrug 47 Jahre mit einem Streubereich von 36 - 56 Jahren.

Damit liegt unser Ergebnis in der Größenordnung anderer Untersuchungen. So konnte z.B. FARROW bei 270 Fällen mit LCS ein Durchschnittsalter von 48,4 Jahren ermitteln. LEWISON demonstrierte die Häufigkeit des LCS zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und gibt das Durchschnittsalter seiner Patientinnen mit 46 Jahren an. Eine Untersuchung von McDIVITT und Mitarbeitern gibt das Durchschnittsalter der Patientinnen mit LCS bei 44,3 Jahren an.

Der eigene Streubereich wird jedoch durch andere Untersuchungen erweitert, wo Frühfälle schon mit 29 Jahren und Späterkrankungen zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr beschrieben

werden (LEWISON). Zusammenfassend kann die in der Literatur fast einheitlich vertretene Ansicht eines Häufigkeitsgipfels für das lobuläre Carcinoma in situ zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr durch die eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Das von uns errechnete Durchschnittsalter von 47 Jahren liegt deutlich über dem sogenannten Mastopathiegipfel, den BÜNGLER und DONTENWILL 1954 mit 39,5 Jahren (36 - 45 Jahre) angegeben haben.

Der Häufigkeitsgipfel des LCS liegt somit etwa 10 Jahre früher als beim invasiven Carcinom. (LEWISON, 1965)

Multizentrisch vorkommende LCS konnten im eigenen Material insgesamt 14 mal festgestellt werden. Das entspricht einer Häufigkeit von 60 % und stimmt mit den Angaben der Literatur gut überein (FARROW, 63 %; NEWMAN, 70 % und QUALHEIM und GALL 54 %).

Den höchsten Anteil bilateraler LCS-Befunde ergab die Untersuchung von SNYDER, der diesen Befund bei 16 von 27 Fällen erheben konnte. Dies entspricht ca. 59 %, während LEWISON 'nur' in 47 % ein bilaterales LCS fand.

Zusammenfassend ist es notwendig, hervorzuheben, daß das lobuläre Carcinoma in situ sowohl häufig multizentrisch als auch bilateral vorkommt. Dies ist insbesondere bei der Diskussion der Therapie zu bedenken.

Die zunehmende Bedeutung der Mammographie in der Mammadiagnostik hat die Frage der Korrelation mammographischer und histologischer Befunde in das Zentrum des Interesses gerückt. Dabei kommt der Beurteilung von Mikroverkalkungen eine zentrale Rolle zu.

Histologische Befunde bei 60 Mammaexcisionen mit röntgenologisch nachgewiesenen Mikroverkalkungen

Histologisch	Zahl
Mastopathie	26
Atrophie, Fibrose	13
Lobuläres Ca in situ	15
Carcinom	6

Tafel 3: Korrelation von Mikroverkalkungen zu histologischen Veränderungen nach CITOLER u. Mitarb.

CITOLER u. Mit. stellten die histologischen Befunde von 113 Probeexcisionen der Mamma bei 99 Patientinnen mit mammographisch nachgewiesenen gruppierten Verkalkungen zusammen (CITOLER, P., M. LANYI, H.-K. SCHMITZ, R. TISMER, H.-H. ZIPPEL "Die Verkalkungen der Mamma: Korrelation zwischen mammographischem und histologischem Befund", Deutscher Krebskongreß, München Februar 1974). Die Fälle mit mammographisch als sicher "maligne" oder sicher "benigne" zu deutenden gruppierten Mikroverkalkungen wie z.B. sogenannte Narbenverkalkungen oder beginnende Verkalkungen in einem sicher identifizierten Fibroadenom wurden ausgeschlossen. In 73 % der Fälle fanden sich guatartige Veränderungen, in 14 % stellte sich ein lobuläres Carcinoma in situ und in 13 % der Fälle ein Carcinom dar. Wie schon von GERSHON-COHEN vorgeschlagen, gelang auch in der Untersuchung von CITOLER u. Mit. in fast allen Fällen das Auffinden der Mikroverkalkungen im histologischen Präparat durch wiederholte Röntgenuntersuchung der Probeexcision.

SNYDER berichtete 1968, daß in 50 % aller Fälle der von ihm untersuchten in situ wachsenden Carcinome Mikroverkalkungen vorkommen. Auch andere Autoren haben das Auftreten von Mikro-

verkalkungen beim LCS beschrieben (HUTTER 1969; GERSHON-COHEN 1970). Der in der vorliegenden Untersuchung angegebene Prozentsatz von 70 % Mikroverkalkungen beim lobulären Carcinoma in situ bestätigt die Wertigkeit der Mikroverkalkungen beim Auffinden des LCS.

Genauere histologische Untersuchungen zeigen jedoch, daß die Verkalkungen nur in einem Teil der Fälle direkt in den LCS gelegen sind. CITOLER (persönliche Mitteilung) fand bei der Analyse von 38 Fällen mit LCS und Mikroverkalkungen nur in 11 Fällen die Verkalkungen im LCS.

Lokalisation der Mikroverkalkungen im histologischen Präparat bei 38 Fällen von lobulärem Ca in situ	
außerhalb des LCS	27 Fälle
außerhalb und im LCS	7 Fälle
nur innerhalb des LCS	4 Fälle

Tafel 4: Lokalisation der Verkalkungen im histologischen Präparat nach CITOLER

Die eigenen Untersuchungen können diese Angaben bestätigen. In 10 von 17 Fällen von LCS mit Mikroverkalkungen fanden wir die Verkalkungen außerhalb des Carcinoma in situ. Welchen Veränderungen der Mamma können die Mikroverkalkungen zugeordnet werden?

Bei der Untersuchung von 30 Fällen mit LCS und Mikroverkalkungen konnte CITOLER die in Tafel 4 wiedergegebene Zuordnung von Mikroverkalkungen zu histologischen Mammaveränderungen erarbeiten.

Zuordnung der Mikroverkalkungen zu den histologischen Mammaveränderungen (bei 30 Fällen von lobulärem Ca in situ)	
atrophische Lobuli	15 Fälle
Ductuli	12 Fälle
Adenose-Herde	6 Fälle
im LCS	8 Fälle

Tafel 5: Zuordnung Mikroverkalkungen - histologische Mammaveränderungen nach CITOLER

Die Frage, ob die Mikroverkalkungen Eigenschaften zeigen, die es ermöglichen, eine Zuordnung zu malignen oder benignen Mammaveränderungen zu treffen, wird von einigen Untersuchern verneint. So hat GERSHON-COHEN auf die Schwierigkeit der Differentialdiagnose von Mikroverkalkungen hingewiesen und Entnahme von Probeexcisionen in allen fraglichen Fällen empfohlen. CITOLER, LANYI, SCHMITZ, TISMER und ZIPPEL fand in allen Fällen mit weniger als 5 Verkalkungen pro cm^2 kein Carcinom, jedoch wies ein Drittel dieser Fälle histologisch ein lobuläres Carcinoma in situ auf. Dabei mußten die einzelnen Verkalkungen gleiche Strahlendichte und Form aufweisen und durften einen mittleren Durchmesser von 0,1 mm nicht wesentlich unter- bzw. überschreiten. Der Anteil dieser Fälle an der Gesamtzahl der Mikroverkalkungen wurde von den Autoren kleiner als 10 % angegeben. Bei der überwiegenden Mehrzahl gruppierter Mikroverkalkungen der Mamma war es den Autoren jedoch nicht möglich, objektivierbare mammographische Kriterien für Benignität oder Malignität festzustellen. Sie folgern daraus, gruppierte Mikroverkalkungen gezielt histologisch abzuklären und sehen in der Indikationsstellung zur PE die Bedeutung der Mammographie.

Bei 17 Patientinnen, das sind 70 %, konnte in der eigenen Untersuchung als begleitende Veränderung des lobulären

Carcinoma in s zu einer proliferierende Mastopathie festgestellt werden. Damit wird erneut die Notwendigkeit der sorgfältigen Überwachung dieser Patientinnen herausgestrichen.

Die Abklärung des weiteren klinischen Verlaufes von 15 Patientinnen mit histologisch gesichertem LCS erstreckte sich über einen Beobachtungszeitraum von 4 - 10 Jahren. 10 Fälle (66 %) zeigten über diesen Beobachtungszeitraum keinen weiteren Befund, 3 Fälle (20 %) gaben eine später aufgetretene Mastopathie an und bei 2 Patientinnen (14 %) trat jeweils im Abstand von drei Jahren nach der PE ein invasives Mamma-Ca auf.

McL. WITT, HUTTER, FOOTE und STEWART haben in einer Langzeitstudie Patientinnen beobachtet, bei denen in den Jahren 1941 bis 1952 die Diagnose eines LCS gestellt worden war. Von diesen Autoren werden folgende Angaben zum Entartungsrisiko des LCS gemacht:

5 Jahre nach PE trat bei 8 %, innerhalb von 10 Jahren nach der Probeexcision in 15 % ein infiltrierendes Carcinom auf. Das Entartungsrisiko erhöht sich für den 15-jährigen Beobachtungszeitraum auf 27 % und beträgt nach 20 Jahren ungefähr 35 %. Die genannten Autoren weisen im Rahmen der Langzeitstudie auch auf das hohe Risiko eines infiltrierenden Carcinoms in der kontralateralen Mamma hin (nach 22 Jahren ca. 30 %).

Vor kurzem hat TOKER ("Small Cell Dysplasia and in-situ Carcinoma of the Mammary Ducts and Lobules", J.Pathol. Vol. 114 (1974), 47) eine Langzeitbeobachtung bei 187 Patientinnen mit sog. Kleinzellendysplasie oder mit einem Carcinoma in situ der Mamma veröffentlicht. Bei diesen Patientinnen wurde lediglich eine Probeexcision durchgeführt ohne weitere therapeutische Maßnahmen. Ein Carcinoma der gleichen Brust trat nach 5-jähriger Beobachtungszeit in 4 % der Fälle auf. Nach 10-jähriger Beobachtungszeit wurde in 12 % und nach 15-jähriger Beobachtungszeit in 25 % der Fälle ein invasives Carcinoma der

gleichen Brust beobachtet.

Das in der vorliegenden Arbeit errechnete Entartungsrisiko von 14 % bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von ca. 10 Jahren entspricht in etwa der Größenordnung der zitierten Langzeitstudie. Sicher liegt der von uns angegebene Prozentsatz maligner Entartungen bei Patientinnen mit LCS über dem, den BÜNGLER und DONTENWILL 1954 als Entartungsrisiko für sogenannte gutartige Mamma-Probeexcisionen mit 1,37 % bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von 2 - 7 Jahren angaben. Jedoch erscheint eine statistische Errechnung des Entartungsrisikos auf der Grundlage von 15 beobachteten Fällen problematisch. Man muß sich immer vor Augen halten, daß bei den genannten Zahlen alle Mamma Carcinome aufgeführt sind, die bei Frauen mit einer LCS positiven Probeexcision anschließend entstanden sind.

Schließlich gibt es schon gestaltlich eine Reihe von Krebstypen der Mamma, die keine Beziehung zum lobulären Carcinoma in situ aufweisen, wie der Schleimkrebs, das medulläre und das papilläre Carcinom und das Carcinoma cribrosum.

Das Carcinoma lobulare in situ ist weder nach strengen pathologisch anatomischer Definition noch nach dem allgemeinen klinischen Sprachgebrauch ein Carcinom.

Entsprechend den charakteristischen histologischen Veränderungen und auch dem erhöhten Entartungsrisiko stellt es vielmehr "ein Glied in der Kette von Veränderungen dar, die vom normalen Epithel bis zum invasiven Carcinom führt oder führen kann. Es gehört in die Gruppe der Präkancerosen." (HAMPERL)

Dies entspricht auch der Ansicht HAAGENSENS, der anstelle der unglücklichen Bezeichnung "Carcinoma lobulare in situ" den indifferenten Ausdruck "lobuläre Neoplasie" vorschlug. Die Notwendigkeit einer radikalen Therapie des LCS ist neben Angaben über das Entartungsrisiko oft auch mit dem Hinweis begründet worden, daß diese Veränderung häufig multizentrisch

vorkommt und daher nur die Entfernung der gesamten Mamma die adäquate Therapie darstelle. Letztlich steht und fällt die Frage der Therapie jedoch mit der Frage nach dem Charakter dieser Veränderung.

Der von den meisten angelsächsischen Autoren aufgrund des in den eigenen Untersuchungen ermittelten hohen Entartungsrisikos vorgeschlagenen radikalen chirurgischen Therapie des Carcinoma lobulare in situ ist unter anderen von BLACK, BARCLAY, CUTTLER, HANKEY und ASIRE widersprochen worden. Sie führten auf, daß die Mehrzahl der Patientinnen mit LCS später kein invasives Ca entwickeln und daß später auftretende Carcinome fast gleich häufig in der kontralateralen Mamma beobachtet werden. Die Autoren empfehlen weite lokale Excision und sorgfältige klinische Überwachung der Patientinnen.

An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, daß in der eigenen Untersuchung 10 Patientinnen 4 - 10 Jahre nach histologisch gesichertem LCS keinen weiteren Befund der Mamma mehr entwickelten.

Hätte man diese 10 Patientinnen, die 66 % der von uns weiterverfolgten 15 Fälle mit LCS ausmachen, radikal durch die verstümmelnde Mammaamputation behandeln sollen?

Für eine sicher begründete Empfehlung zur Therapie des lobulären Carcinoma in situ der Mamma sind die hier bearbeiteten Fallzahlen sicher zu gering.

Entscheidend für therapeutische Überlegungen sind ausreichende Kenntnisse über den fakultativen oder obligaten präkancerösen Charakter der verschiedenen Formen des lobulären Carcinoma in situ . Die bisherigen Untersuchungen deuten darauf hin, daß es sich bei diesen Frühveränderungen der Mamma um echte Präkanzerosen handelt, d.h. Veränderungen, die zwar noch kein Krebs sind, aber mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit ein Krebs werden können.

Endgültige Richtlinien für eine begründete Empfehlung zur

Therapie des lobulären Carcinoma in situ der Mamma sind noch nicht aufgestellt worden. Dies hängt einmal damit zusammen, daß die histologische Charakterisierung und die Abgrenzung der verschiedenen Formen des lobulären Carcinoma in situ noch im Gange sind. Auf der anderen Seite sind hierfür noch weitere größere Langzeitbeobachtungen an Patientinnen notwendig.

Mit der Diagnose eines lobulären Carcinoma in situ der Mamma wird jedoch eine Patientinnengruppe mit hohem Carcinomrisiko umrissen. Die Entscheidung zur weiteren Kontrolle oder zur Entfernung des Drüsenkörpers kann nur individuell getroffen werden, wobei die Ausdehnung und die histologischen Merkmale der Veränderungen ausschlaggebend sind.

VI. Zusammenfassung

4.770 Mamma Probeexcisionen und Ablationspräparate des Pathologischen Instituts der Universität Bonn aus den Jahren 1961 - 1967 wurden retrospektiv auf ein Carcinoma in situ untersucht.

Es fanden sich 24 positive Fälle, das entspricht 0,5 % des untersuchten Materials.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Carcinoma in situ betrug 47 Jahre, der Streubereich umfaßte 36 - 56-jährige Patientinnen.

Schnellschnittpräparate (Kryostat) ergaben einen hohen Prozentsatz 'falsch negativer' und ebenfalls einige 'falsch positiven' Befunde.

Multizentrisches Vorkommen des lobulären Carcinoma in situ konnten wir in 14 Fällen (60 %) feststellen.

Mikroverkalkungen konnten insgesamt in 70 % der positiven Fälle (17 Patientinnen) nachgewiesen werden. Diese waren 10 mal außerhalb des LCS, oft in begleitende Veränderungen und nur 7 mal im Carcinoma in situ selbst lokalisiert.

In fünf Fällen trat neben dem LCS gleichzeitig ein infiltrierendes Carcinom auf.

Der häufigste 'Nebenbefund' war die proliferierende Mastopathie. Sie scheint den Boden für die meisten in situ wachsenden Carcinome zu bilden.

15 Patientinnen der positiven Gruppe wurden in ihrem weiteren klinischen Verlauf untersucht. Da diese Beobachtungen bis 1971 durchgeführt wurden, erstreckte sich unsere Untersuchung entsprechend auf einen Untersuchungszeitraum von 4 - 10 Jahren.

Die größte Gruppe von 10 Patientinnen (66 %) zeigte während des genannten Beobachtungszeitraumes keine weiteren Befunde an der Mamma. Bei drei Patientinnen (20 %) wurde 3 - 8 Jahre

nach der PE ein Knoten auffällig, der sich als Mastopathie herausstellte.

Zwei Fälle zeigten jeweils drei Jahre nach der Diagnose 'Carcinoma in situ' ein infiltrierend wachsendes Carcinom. Das entspricht 14 % der von uns beobachteten Fälle.

Zusammenfassend stellen die Patientinnen mit lobulärem Carcinoma in situ der Mamma eine Gruppe mit hohem Risiko für das Auftreten eines invasiven Carcinoms dar. Therapeutische Richtlinien können nur individuell gegeben werden, wobei die Ausdehnung und der histologische Befund ausschlaggebend sind.

VII. Literaturverzeichnis

Antonius, J., and Jones, H.W. The significans of certain types of epithelial proliferation occuring in the females mammary gland. Bull. Mason Clin. 17:17-26, 1963

Ackermann, Laurenz V., and Earl E. Gose Breast leasion Classification by Computer and Xeroradiograph. Cancer, Vol. 30 Okt. 1972 Nr.4 S. 1025

Barnes, J. P. Bilateral lobular carcinoma in situ of the breast. Tex. St. J. Med. 55 (1959), 581.

Bässler, R. Das sogenannte lobuläre Karzinom der mamma. Dtsch.med. Wschr. 94 (1969), 108

Bässler, R. Neuere Aspekte der normalen und pathologischen Feinstruktur der Mamma. Hippokrates 39 (1968), 327

Black, Maurice M.; Thomas H. C. Barelay; S.J. Cutler u.a. Association of atypical charakteristics of benign breast Lesions with subsequent risq of breast cancer. Cancer Vol. 29 Febr. 1972 No.3 S. 338

Benfield, J.R.; M. Jacobson, and N.E. Warner In situ lobular carcinoma of Breast Arch. Surg. 9 1:130-135, 1965

Berg, J.R., and G.F. Robbins 20-years follow-ups of breast cancer. Acta. Un. Int. Cancr. 19:1575-1577, 1963

Berg, J.W. Disease-Oriented End Results: A Tool for Pathological-Clinical Analysis Cancer 17:693-707, 1964

Böhmig, R.	Bildungsarten, Entwicklungsstadien und Wachstumsstufen des Carcinoms am Beispiel der Epithelproliferationen der Brustdrüse. Z. Krebsforschung 59 (1953),11
Böhmig, R.	Mastopathia fibrosa cystica, ihre Epithelproliferationen und deren Beziehungen zum Carcinom. Ergebn. allg. Path. 45 (1964), 39
Böhmig, R.	Die Epithelproliferationen bei der Mastopathia fibrosa cystika. Zbl. allg. Path. Anat. 89 (1952) 297
Borden, A.G.B.; J. Gershon-Cohen	Mammography of lobular carcinoma. Radiology 81:17-23. 1963
Broders, A.C.	Carcinomas in situ contrastet with benign penetrating epithelium. JAMA 99:1670-1674, 1932
Büngeler, W.	Der Begriff der Präcancerose. Strahlentherapie 96 (1955), 296
Büngeler, W.; W. Dontenwill	Über den Begriff der Präcancerose unter besonderer Berücksichtigung der Mastopathie und des atypischen Portioepithels. Med. Klin. 49 (1954), 1589
Citoler, P.; H.H. Zippel	Die Bedeutung von Mikrocalcifikationen bei der Diagnose des lobulären carcinoma in situ der Mamma. 156. Tagung der Niederrheinisch-westfälischen Gesellschaft für Gynäcologie und Geburtshilfe in Düsseldorf, 2.12.72
Citoler, P.; M. Lanyi; H.K. Schmitz; R. Tismer, H.H. Zippel	Die Verkalkungen der Mamma: Korrelation zwischen mammographischem und histologischem Befund. Deutscher Krebskongreß München 12.4. - 16.2.74

Citoler, P.; S. Derbolowsky	Sitzung der Nordrheinisch-westfälischen Pathologen am 4.12.71 in Düsseldorf.
Cutler, M.	Tumors of the Breast. (Philadelphia 1961)
Davis, H.; M. Simons; B. Davis	Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma. Cancer 17:957-978, 1964
Dawson, E.K.	Carcinoma in the Mammary lobule and its origin. Edinbg. med. J. 40 (1933), 57
Farrow, J.H.	Clinical considerations and treatment of in situ lobular breast cancer. Amer. J. Roentgen. 102:652-656, 1968
Farrow, J.H.	The James Ewing Lecture. Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. Cancer, 25, 1970
Farrow, J.H.	Common benign diseases of the adult female breast. Clin. Obstet. Gynek. 9:170-185, 1966
Fechner, Robert E.	Infiltrating lob. carcinoma without lobular carcinoma in situ. Cancer vol. 29.II. S. 1539, Juni 1972
Foote, F.W., Jr.; F.W. Steward	Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. Amer. J. Path. 17:491-496, 1941
Foote, F.W.,Jr.; F.W. Steward	Comparative studies of cancerous versus nocancerous breasts. I. Basic morphologic characteristics. II. Role of so-called chronic cystic mastitis in mammary carcigogenesis; influence of certains hormones on human breast structure. Ann. Surg. 121:6-53; 197-222,1945

Gershon-Cohen, J.; S.M. Berger; and B.M. Curio	Breast cancer and microcalcification: diagnostic difficulties. Radiology 87:613-622, 1966
Giordano, Joseph M.; Calvin T. Klopp	Lobular Carcinoma in situ. Incident and Treatment. Cancer Vol. 31 S. 105 No. 1, Jan. 1973
Gricouroff, G.; G. Chavanne; J. Rousseau	Substratum histologique des calcifications decelees par la radiographie dans les cancers mammaires. Comptes Rendus des Seánces de la Société de Biologie et de ses filiales Tome CXLV (1951)
Godwin, J.T.	Chronology of lobular carcinoma of the breast: report of a case. Cancer 5:259-266, 1952
Hamperl, H.	Lobular carcinoma-in-situ of the mammary gland. Histogenesis, growth, transformation to an infiltrating carcinoma. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 1585ff.
Hamperl, H.	Zur Frage der pathologisch-anatomischen Grundlagen der Mammographie. 59 Geburtsh. u. Frauenheilk. 28.10.
Hamperl, H.	Über die Myothelien der Brustdrüse. Virchows Arch. 305 (1939), 171-215
Haagensen, C.D.	Lobular carcinoma of the breast. Clin. Obstet. Gynec. 5. (1962), 1093
Hoeffken, W. und M. Lanyi	Röntgenuntersuchung der Brust. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973
Humphrey, L.K.	Large duct epithelial hyperplasia and carcinoma of the breast. Arch. Surg. 97:592-594, 1968

Hutter, R., V.P.; R.E. Snyder; J.C. Lucas; F.W. Foote,Jr.; and Farrow, J.H.	Clinical and pathologic correlation with mammographic findings in lobular carcinoma in situ. Cancer 23:826-839, 1969
Kaufmann, C.; H. Hamperl; F. Baldus; B.D. Ki	Das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma. Diagnose, Klinik, Therapie. Dtsche. med. Wschr. 96 (1971), 1581
Kern, W.H.; R.N. Brooks	Athypical epithelial Hyperplasia associated with breast cancer a and fibrocystic disease. Cancer 24, 1969, 66ff.
Lewison, E.F.	Lobular Carcinoma in situ of the Breast. The American surgeon. Dec.(1965), Vol. 31, NO. 12
Lewison, E.F.	Lobular carcinoma in situ of the breast: The feminine mystique. Milit. Med. 129: 115-123, 1964
Levitan, L.H.; D.M. Witten; E.G. Harrison jr.	Calcification in the breast desease-Mammographic-pathologic correlation. Amer. J. Roentgenol. 92 (1964), 29-39
Ludwig, Arthur S.; Takaski Okagaki u.a.	Nuclear DNA Content of Lobular Carcinoma in situ of the breast. Cancer Vol. 31 June 73 Nr.6, S. 1553
McDivitt, R.W.; R.V.P. Hutter; F.W. Foote Jr.; and F.W. Steward	In situ lobular carcinoma: a prospective follow-up study indicating cumulative patient risks. JAMA 201:82-86, 1967
McDivitt, R.W.; F.W. Steward; J.W. Berg	Tumors of the breast. Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fasc. 2. Washington, D.C. Armed Forces Institut of Pathology, 1968
Moertel, C.G.; M.B. Dockerty; A.H. Bagenstoss	Multiple Primary Malignant Neoplasms III. Tumors of Multicentric Origin. Cancer, 14:238, 1961

Muir, R.	Evolution of carcinoma of the mamma. J. Path. Bact. 52:155-172,1941
Moulonguet, P.; J.D. Picard; Mlle. Lucie Gasne	La valeur diagnostique des micro-calcifications sur les mammographies. J. Chir. Bd. 77 (1959), 18-28
Murad, T.M.	Ultrastructure of ductular carcinoma of the breast (in situ) and infiltrating lobular carcinoma) Cancer (Phila.) 27 (1971), 18
Nazari, A.; L. Benitez; S. Robbins, J.J. Byrne	In situ lobular cancer of the breast. Int. J. Surg. 47 (1967), 140
Newman, W.	Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. Ann. Surg. 164 (1966), 305
Newman, W.	In situ lobular carcinoma of the breast: report of 26 women with 32 cancers. Ann. Surg. 157: 591-599, 1963
Patton, Roy B.; A.K. Poznanski; and Zylar, C.J.	Pathologic examination of specimens containing nonpalpable breast cancers discovered by radiography. Am. J. Clin. Path. 46:330-334, 1966
Qualheim, R.R. and Gall, E.A.	Breast Carcinoma with Multiple Sites of Origin. Cancer, 10:460, 1957
Rosen, P." R.E. Snyder; W. Frank,Foote; T. Wallace	Detection of occult carcinoma in the apparent benign breast biopsy through specimen radiography. Cancer, Oct. 1970, Vol. 26, 944-952
Sherman, R.S.; R.E. Snyder; R.P. Brasfield; and Hutter, R.V.P.	The pursuit of the occult cancer of the breast. JAMA 201:782-783, 1967

Shepard, Th.J.; G. Crile jr.; W.C. Strittmatter	Roentgenographic evaluation of calcifications seen in paraffin block specimens of mammary tumors. Radiology 78 (1962), 967-969
Snyder, R.E.	Mammography and lobular carcinoma in situ. Surg. Gynec. Obstet. 122:255-260; 1966
Schäfer, A.; R. Bässler	Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen am Drüsenepithel und am sog. lobulären Carcinom der Mamma. Virchows Arch. Abt. A. 346 (1969), 269
Steward, F.W.	Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 34. Washington D.C.: Armed Forces Institue of Pathology, 1950, p. 52
Tamura, H.	In situ and infiltrating lobular carcinoma of breast. Presence of lobular carcinoma in situ indicates careful observation of contralateral breast. Rhode Island Med. J. 50:545-548. 1967
Tobon, Hector and Harald M. Price	Lobular Carcinoma in situ Cancer Vol. 30. Oct. 1972 Nr.4 S. 1082
Toker	Small Cell Dysplasia and in-situ Carcinoma of the Mammary Ducts and Lobules. J. Pathol. Vol. 114 (1974) 47
Warren S.	The relation of "chronic mastitis" to carcinoma of the breast. Surg. Gynec. Obstet. 71:257-273, 1940
Warner, N.E.	Lobular carcinoma of the breast. Cancer 23:840-846, 1969.

Am Schluß der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. Hamperl für die Überlassung des Themas.

Für die liebenswürdige Durchsicht meiner Arbeit und die jederzeit hilfsbereite Unterstützung danke ich besonders Herrn Professor Dr. Citoler.

Lebenslauf

Am 7. März 1946 wurde ich als erste Tochter des Arztes Dr.med. Udo Derbolowsky und seiner Ehefrau Gretel geb. Bonz in Stuttgart geboren.
Bis 1958 lebte ich in Ludwigsburg, West-Berlin, Rasemühle bei Göttingen und in Hamburg, wo ich 1952 eingeschult wurde.

Ab 1959 wohnte ich in Höllenstedt (Nordheide) und besuchte das Halepagher-Gymnasium in Buxtehude. Dort bestand ich 1966 das Abitur (neusprachl. Zweig). Zwischendurch besuchte ich das französische Lyceum in Montana/Crans (Schweiz).

Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich in Mainz für das Studienfach Biologie.
Im Sommersemester 1967 begann ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn mit dem Studium der Medizin und bestand dort am 20.3.1970 die ärztliche Vorprüfung und setzte in Bonn und Innsbruck (1 Semester) mein klinisches Studium fort. Nach Famulaturen in der Chirurgischen Abteilung des St. Joseph-Krankenhaus in Engelskirchen und im Hospital Clinico de San Carlos in Madrid (Gynäcologie und Geburtshilfe) bestand ich am 19.7.1973 das medizinische Staatsexamen an der Universität Bonn.
Als Medizinalassistentin arbeitete ich anschließend vier Monate an der Chirurgischen Universitätsklinik in Bonn, vier Monate in einer internistischen Privatklinik in Tegernsee und weitere vier Monate an der Psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg.

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13
Archiv-Nr.: 057608